

铁死亡调控机制及其在肠道疾病中的研究进展

岑 怡¹, 王甜甜¹, 高兴杰¹, 邹祖全², 张进杰^{1*}

(¹宁波大学食品与药学院, 宁波 315000; ²宁波市北仑区疾病预防控制中心, 宁波 315000)

摘要: 肠道不仅是人体主要的消化器官, 也是人体最大的免疫器官。近年来, 全球肠道疾病发病率和死亡率不断上升, 临床上常用的治疗方式虽然可以在一定程度上缓解症状, 但在长期应用后几乎都存在疗效欠佳、不良反应多等缺点。铁死亡是一种调节性细胞死亡方式, 其特征是铁依赖性脂质过氧化物和脂质活性氧的过度累积。随着对肠道疾病机制研究的不断深入, 越来越多的证据表明, 铁死亡参与了肠道疾病的发生和发展过程, 在肠缺血再灌注损伤、炎症性肠病和结直肠癌中起着重要作用。本文综述了铁死亡的调控机制及其在肠缺血再灌注损伤、炎症性肠病和结直肠癌中的研究进展, 为临床肠道疾病的诊治提供新的理论和策略。

关键词: 铁死亡; 肠缺血再灌注损伤; 炎症性肠病; 结直肠癌; 调控机制

Regulatory mechanism and research progress of ferroptosis in intestinal diseases

CEN Yi¹, WANG Tiantian¹, GAO Xingjie¹, ZOU Zuquan², ZHANG Jingjie^{1*}

(¹Department of Food and Drug, Ningbo University, Ningbo 315000, China; ²Beilun District Center for Disease Control and Prevention, Ningbo 315000, China)

Abstract: The intestine is not only the main digestive organ of the human body, but also the largest immune organ of the human body. In recent years, the incidence and mortality rates of intestinal diseases are increasing constantly all over the world. Although the commonly used clinical treatments can alleviate the disease to some extent, almost all of the treatments have disadvantages such as poor efficacy and many adverse reactions after long-term application. Ferroptosis is a form of regulatory cell death, which is mainly characterized by excessive accumulation of lipid peroxides and lipid reactive oxygen species. With the deepening of the research on the mechanism of intestinal diseases, more and more evidence has shown that ferroptosis plays a part in the occurrence and development of intestinal diseases, and plays an important role in intestinal ischemia reperfusion injury, inflammatory bowel disease and colorectal cancer. This paper summarizes the regulatory mechanism of ferroptosis and its research progress in intestinal ischemia reperfusion injury, inflammatory bowel disease and colorectal cancer, and provides new theories and strategies for clinical diagnosis and treatment of colorectal diseases.

Key Words: ferroptosis; intestinal ischemia reperfusion injury; inflammatory bowel disease; colorectal cancer; regulatory mechanism

收稿日期: 2022-06-14

基金项目: 水产品非宏量营养素的健康功效解析-国家重点研发计划“蓝色粮仓科技创新”重点专项(2018YFD0901105)

第一作者: E-mail: 1078368346@qq.com

*通信作者: E-mail: jackace@163.com

随着生活节奏的加快,由于不良的生活习惯和饮食结构,肠道疾病的发病率逐年上升^[1-4]。探究肠道疾病发生的潜在机制和有效的治疗方法,以降低肠道疾病的发病率和死亡率,已受到广泛的关注。目前,针对肠道疾病的治疗方式主要包括手术切除和药物治疗,尽管可以在一定程度上缓解病症,但仍存在疗效不理想、不良反应多等缺点。因此,探索新的治疗靶点可以为肠道疾病的预防和治疗提供新思路。

调节性细胞死亡普遍存在于生命体的生长发育过程中,在维持生物体稳态方面发挥了至关重要的作用,并且与疾病的发生发展密切相关,其主要形式包括凋亡、焦亡、坏死和自噬等^[5]。铁死亡是Dixon等^[6]于2012年首次提出的一种新型调节性细胞死亡形式,其在形态学和生物化学方面不同于其他细胞死亡模式。在形态学方面,铁死亡主要表现为线粒体膜密度增加、线粒体嵴减少或消失、线粒体外膜破裂。在生物化学方面,铁死亡主要表现为铁离子积累、脂质过氧化物以及脂质活性氧沉积^[7]。随着研究的深入,已发现铁死亡在多种疾病的发生发展过程中发挥着重要作用,如神经退行性疾病、肝脏疾病、心血管疾病等^[8-10]。越来越多的研究表明,铁死亡在肠道疾病进程中亦扮演重要角色,因此,阐明铁死亡在肠道疾病中的作用机制对肠道疾病的诊治具有重要意义。本文将综述铁死亡的调控机制及其在肠缺血再灌注损伤、炎症性肠病和结直肠癌中的研究进展,旨在为肠道疾病诊治提供新的研究方向和治疗策略。

1 铁死亡发生机制

铁死亡发生的分子机制主要依赖细胞内两个对立的生化过程,即铁依赖性脂质活性氧的生成与清除。铁和多不饱和脂肪酸作为原料推动脂质活性氧的生成,当细胞无法通过抗氧化机制将多余的脂质活性氧清除时,则会诱导铁死亡,而这一过程受到多个关键蛋白的调控,如长链脂酰辅酶A合成酶4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)、谷胱甘肽过氧化酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)、铁死亡抑制蛋

白1(ferroptosis suppressor protein 1, FSP1)和三磷酸鸟苷环化水解酶1(guanosine triphosphate cyclohydrolase 1, GCH1)等。

1.1 铁死亡与铁代谢

铁代谢紊乱是细胞发生铁死亡的重要原因,铁的摄入、储存和排泄与铁死亡密切相关^[11]。人体内的铁以二价铁离子(Fe^{2+})和三价铁离子(Fe^{3+})的形式存在,膳食摄入的 Fe^{3+} 在十二指肠和空肠上段被吸收,并通过转铁蛋白输送到血液中。部分 Fe^{3+} 与膜转铁蛋白受体1结合形成复合物,在细胞内吞作用下进入核内体。进入胞内的 Fe^{3+} 被前列腺6次跨膜上皮抗原3(six-transmembrane epithelial antigen of prostate 3, STEAP3)还原为 Fe^{2+} ,随后 Fe^{2+} 进一步通过二价金属离子转运蛋白1储存在细胞质的不稳定铁池中。细胞内的铁主要以铁储存蛋白复合物的形式存在,包括铁蛋白轻链多肽1(ferritin light chain 1, FTL1)与铁蛋白重链多肽1(ferritin heavy chain 1, FTH1)。FTL1/FTH1可通过自噬被降解,从而释放游离 Fe^{2+} 。细胞内游离 Fe^{2+} 被氧化为 Fe^{3+} ,并通过细胞膜上的铁转运蛋白运出细胞^[12](图1)。

正常生理状态下,人体内可以维持铁的动态平衡,而在病理情况下, Fe^{2+} 在细胞内积聚。例如,Chen等^[13]发现,溃疡性结肠炎模型组小鼠的结肠组织中铁水平较对照组显著增加。细胞内大量游离的 Fe^{2+} 积聚诱导细胞发生铁死亡,这是由于 Fe^{2+} 能够作为多种代谢酶的辅因子,增强各种代谢酶(如脂加氧酶)的活性,促进脂质过氧化物的生成^[14]。同时, Fe^{2+} 催化芬顿反应产生的过氧自由基($\cdot\text{O}_2\cdot$)和羟基自由基($\cdot\text{OH}$),与脂质过氧化物反应生成大量脂质活性氧,最终诱导细胞发生铁死亡^[15]。因此,铁代谢稳态和铁蛋白调控可能是铁死亡机制的重要调节点,铁代谢相关因子有望成为肠道疾病治疗的潜在靶点。

1.2 铁死亡与脂质活性氧的生成

膜磷脂发生脂质过氧化是诱导铁死亡的关键步骤,需要多种脂质代谢酶的参与。其中,游离的多不饱和脂肪酸发生酯化成为膜磷脂需要两个关键酶,分别是ACSL4和溶血卵磷脂酰基转移酶3(lysophosphatidylcholine acyltransferase 3,

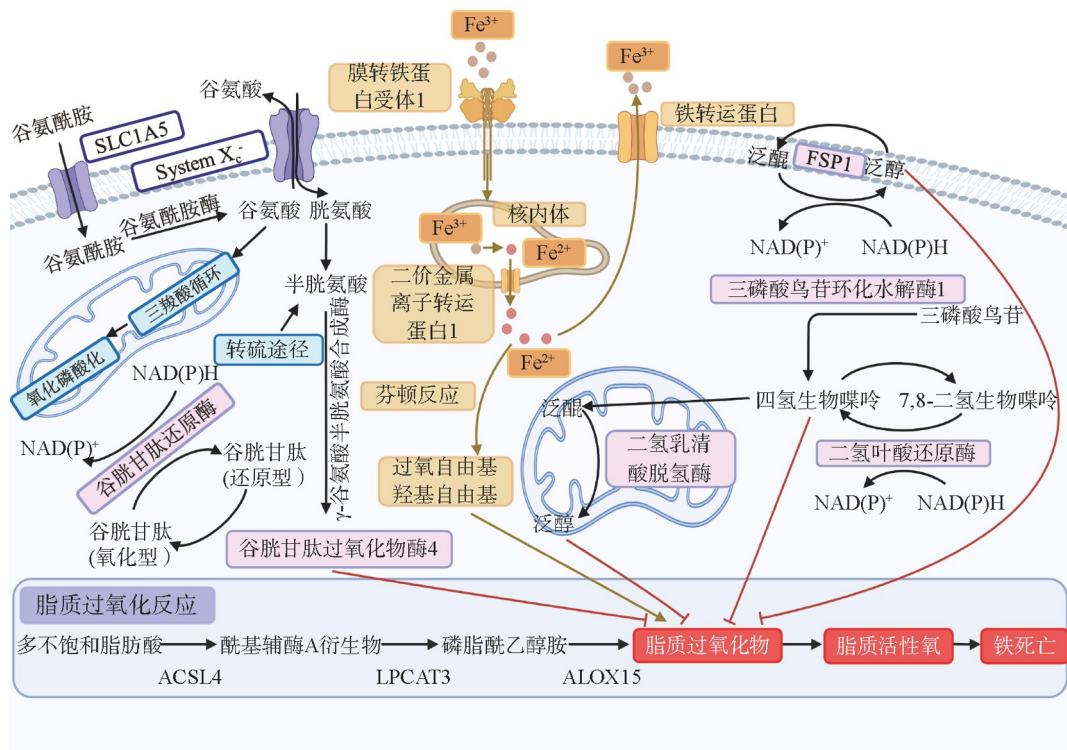


图1 铁死亡调节机制图

LPCAT3)。首先, ACSL4催化细胞内游离的多不饱和脂肪酸生成酰基辅酶A衍生物, 然后生成的酰基辅酶A衍生物在LPCAT3的帮助下酯化为磷脂酰乙醇胺, 并整合到细胞膜上。整合到细胞膜的磷脂酰乙醇胺在花生四烯酸-15-脂加氧酶(arachidonate-15-lipoxygenase, ALOX15)的催化下生成脂质过氧化物(ROOH)^[16]。最后, 生成的脂质过氧化物在游离的 Fe^{2+} 催化作用下, 经芬顿反应生成脂质活性氧, 最终诱导细胞发生铁死亡(图2)。研究表明, 相较于LPCAT3, ACSL4在调控铁死亡中的作用更为关键^[17,18]。因此, 通过抑制ACSL4活性或下调ACSL4表达可减少脂质过氧化物的生

成, 从而抑制细胞铁死亡, 可为铁死亡相关的疾病治疗提供新的治疗靶点。

1.3 铁死亡与脂质活性氧的清除

1.3.1 Cystine/GSH/GPX4通路

System Xc^- 是一种由溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7, member 11, SLC7A11)和溶质载体家族3成员2(solute carrier family 3, member 2, SLC3A2)组成的逆向转运蛋白^[19]。System Xc^- 能够介导谷氨酸与胱氨酸(Cystine)等比例交换, 胞内谷氨酸可在System Xc^- 作用下排出至胞外, 同时胞外的胱氨酸也可在其作用下转运至胞内, 然后摄入的胱氨酸通过酶促反应降解为半胱氨酸, 用以合成还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)。GSH是调控铁死亡的关键因子, 能够清除自由基并维持胞内外氧化还原平衡, 同时也是细胞内主要的抗氧化剂。GPX4是一种含硒的磷脂过氧化酶, 能够催化GSH与活性氧反应, 生成氧化型谷胱甘肽(oxidative glutathione, GSSG), 同时将生物膜内的有害脂质过氧化物还原为无毒的类脂醇(图1)。GPX4利用其酶活性不仅可以清除有害过氧化物, 还可以阻断脂质过氧化物链式反应, 并

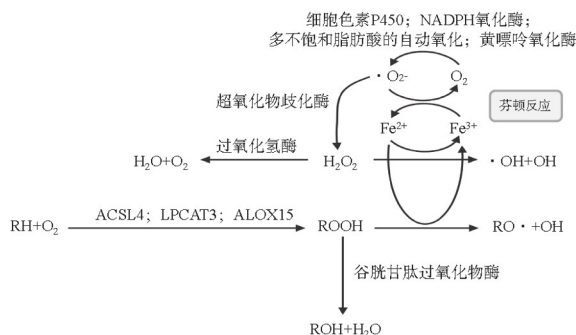


图2 脂质活性氧的生成

维持细胞膜的脂质双层稳态^[20]。Qiang等^[21]发现,通过提高SLC7A11的表达水平可以抑制细胞铁死亡,并且防止小鼠肠缺血再灌注引起的急性肺损伤。反之,抑制System Xc活性可通过减少胱氨酸的吸收,从而影响GSH的合成,导致GPX4活性降低,并且使细胞抗氧化能力下降,脂质活性氧积累,最终诱导铁死亡^[22]。因此,SLC7A11和GPX4在脂质过氧化物的生成和清除中起至关重要的作用,靶向调控SLC7A11和GPX4的活性及表达有望成为铁死亡相关疾病的治疗策略。

1.3.2 NAD(P)H/FSP1/CoQ10通路

NAD(P)H/FSP1/CoQ10通路与典型的Cystine/GSH/GPX4通路具有互补协同作用。Bersuker等^[23]利用全基因组CRISPR-Cas9筛选发现,FSP1是抑制铁死亡的关键靶点。FSP1作为一种氧化还原酶,在NAD(P)H的介导下将细胞膜上的泛醌(coenzyme Q10, CoQ10)还原为泛醇(reduced coenzyme Q10, CoQ10H2)(图1)。CoQ10H2是一种捕获亲脂性自由基的抗氧化剂,可以阻止脂质过氧化物的积累,从而抑制细胞铁死亡。Doll等^[24]发现,敲除FSP1基因会提高细胞对铁死亡诱导剂的敏感性,而通过上调FSP1表达可以逆转这一现象。Bersuker^[23]和Doll^[24]等的发现极大地改变了人们对铁死亡的传统认知,证明了抑制GPX4活性不是诱导铁死亡的唯一途径,抑制FSP1表达亦可诱导细胞铁死亡。

1.3.3 GCH1/BH4/DHFR通路

GCH1/BH4/DHFR是一条不依赖于GPX4的内源性抗氧化通路(图1)。Kraft等^[25]和Soula等^[26]通过全基因组CRISPR-Cas9筛选发现,GCH1是铁死亡抑制基因。其中,GCH1是合成四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin, BH4)的限速酶。BH4作为一种抗氧化剂发挥抑制铁死亡的作用,它的动态平衡需要二氢叶酸还原酶(dihydrofolate reductase, DHFR)的参与。抑制DHFR活性,可协同GPX4抑制剂诱导细胞发生铁死亡。此外,BH4还可以通过将苯丙氨酸转化为酪氨酸来促进CoQ10的合成,从而发挥抗氧化作用,减少脂质过氧化物的生成,抑制细胞铁死亡^[25]。综上,继GPX4和FSP1后,GCH1也被发现是抑制铁死亡的靶点,但GCH1在铁死亡中潜在的生理和病理作用还需要进一步

研究。

1.3.4 DHODH通路

二氢乳清酸脱氢酶(dihydroorotate dehydrogenase, DHODH)是一种线粒体膜内酶,参与催化嘧啶核苷酸的从头合成反应。癌细胞由于快速增殖需要大量核苷酸,所以DHODH常作为癌症治疗靶点^[27]。一项研究表明,DHODH通过协同线粒体内的GPX4将癌细胞中的CoQ10还原为CoQ10H2,能够减少线粒体活性氧的生成,从而抑制铁死亡(图1)^[28]。并且,利用DHODH抑制剂brequinar可以抑制GPX4低表达的癌细胞增殖,从而延缓癌症发展,而将brequinar与铁死亡诱导剂柳氮磺胺吡啶联用具有治疗GPX4高表达癌症的潜力,表明DHODH与线粒体内的GPX4具有互补协同作用。目前,DHODH抑制剂已被食品药品监督管理局批准在临床中广泛试验,因此,DHODH抑制剂通过诱导癌细胞铁死亡可能为癌症的治疗提供新的策略。

2 铁死亡和肠道疾病

2.1 铁死亡和肠缺血再灌注损伤

肠缺血再灌注损伤(intestinal ischemia reperfusion injury, IIRI)是由创伤、失血性休克、急性肠系膜缺血、小肠扭转和肠道移植等病因引起的病理过程。IIRI的损伤机制为肠道血液供应中断后,恢复血液供应时血管内巨噬细胞被激活,吸收大量氧气形成氧自由基,从而导致内皮损伤并激活炎症因子,引起肠上皮细胞的氧化损伤^[29]。肠上皮细胞死亡是导致IIRI的主要原因,如何减少肠上皮细胞死亡是改善IIRI的重要研究方向。随着对细胞死亡方式越来越深入的研究,许多学者发现,铁死亡是IIRI中肠上皮细胞死亡的重要方式之一。研究发现,患有IIRI的小鼠肠上皮细胞中GSH含量和GSH/GSSG比值下降,铁死亡关键调控因子GPX4和FTH1的mRNA和蛋白质表达水平下降,而铁死亡标记物环氧化酶-2的蛋白质表达水平上升,且丙二醛和Fe²⁺浓度升高,并且给予铁死亡抑制剂ferrostatin-1可改善小鼠的肠缺血再灌注损伤^[30]。表明铁死亡在IIRI中发挥重要作用,提示抑制铁死亡可能是治疗IIRI的一个新策略。Li等^[31]进一步证实,在小鼠发生IIRI过程中肠上皮细胞发生

了铁死亡, 研究显示, 在缺血小鼠的肠上皮细胞中ACSL4的蛋白质表达水平和铁含量增加, 而GPX4和FTH1的蛋白质表达水平降低, 同时GSH/GSSG比值降低。此外, 透射电子显微镜和免疫印迹结果显示, 铁死亡发生在再灌注的早期阶段, 铁死亡抑制剂Liproxstatin-1可通过抑制铁死亡减轻IIRI引起的肠道损伤。表明缺血增加了肠道组织对铁死亡的敏感性, 导致再灌注过程中肠上皮细胞发生铁死亡。最近, Zhu等^[32]从IIRI的人类和小鼠肠道组织样本中找到了共表达的铁死亡相关基因, 并构建了转录因子-基因-药物网络。这进一步揭示了IIRI中与铁死亡相关的分子机制, 为干预IIRI的潜在药物提供了线索。IIRI是一种复杂的疾病过程, 近年来虽然学者们对IIRI进行了大量的研究, 但对其认识仍处于初级阶段。因此, 深入探究铁死亡在IIRI中发挥的作用机制至关重要。以上研究证明, 铁死亡抑制剂对IIRI引起的肠道损伤具有保护作用, 但目前仅限于实验阶段, 尚未应用于临床, 对于IIRI中铁死亡对临床表现的调控机制还需进一步研究。

2.2 铁死亡和炎症性肠病

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病, 是一种慢性、复发性、炎症性肠道疾病。近年来, IBD的发病率在世界范围内持续增加, 患者的生活质量和身心健康遭受到严重的损伤, 但IBD的病因和机制尚未完全阐明, 通常被认为与遗传因素、环境因素、肠道上皮屏障受损、肠道微生物失调和肠道免疫障碍等因素相互作用有关^[33]。目前, 针对IBD的传统药物主要是氨基水杨酸制剂、免疫抑制剂和生物制剂, 在减少或停止治疗后都有复发的风险, 并且使用后不良反应强烈^[34]。因此, 进一步研究IBD的发病机制和探寻有效的治疗方法迫在眉睫。近年来大量的文献表明, 在IBD患者炎症黏膜和结肠炎的实验动物模型中, 肠上皮细胞表现出铁死亡的基本特征^[35-38]。Xu等^[39]发现, UC患者和UC模型小鼠的肠上皮细胞中, 铁死亡的相关基因发生了显著变化, 同时丙二醛、活性氧和铁水平显著升高, FTL和FTH1表达水平上调, 并且铁死亡抑制剂Ferrostatin-1和去铁胺可以减轻UC小鼠的症状。此外, 透射电子

显微镜观察到UC样本的肠上皮细胞中线粒体萎缩, 线粒体嵴减少, 这与铁死亡的形态学特征一致。Cui等^[40]通过生物信息学分析、外周血芯片和动物实验进一步发现了MUC1和CD44是UC中铁死亡相关的中枢基因。由此可见, 抑制铁死亡从而减少肠上皮细胞死亡可能是治疗UC的有效策略。作为IBD中的另一个亚型, 克罗恩病也被发现与铁死亡相关。Xu等^[41]在克罗恩病患者和克罗恩病模型小鼠的结肠样本中发现, ACSL4和FTH1的蛋白质表达水平显著上调, 而GPX4的表达水平显著下调, 丙二醛、环加氧酶2和铁含量增加, 并且Ferrostatin-1可以显著缓解克罗恩病小鼠的症状。这些研究共同强调了铁死亡在IBD发病机制中的重要作用, 证明诱导铁死亡在预防和干预结肠炎中具有巨大的潜力。然而, 关于铁死亡与IBD的研究仍然较少, 因此, 深入研究铁死亡在IBD中的作用机制, 可能有助于阐明IBD的病理和生理机制, 从而为干预和治疗IBD提供新方向。

2.3 铁死亡和结直肠癌

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球第二大致死癌症, 数据表明, 2020年有94万人死于结肠癌^[42]。结直肠癌的临床治疗采用多学科综合治疗, 主要包括内科治疗、外科治疗和放疗等方式。不具备外科手术治疗条件的患者通常会选择化疗、放疗和靶向治疗, 但治疗产生的毒副作用严重影响了患者的身心健康, 并且结直肠癌细胞会逐渐对放化疗产生耐药性。大量研究表明, 诱导铁死亡可能是杀死CRC细胞的替代策略。Sui等^[43]发现, RSL3通过影响GPX4的活性, 诱导三种不同的CRC细胞株发生铁死亡, 从而抑制CRC细胞的生长。Park等^[44]进一步发现, 菠萝蛋白酶可以通过调节ACSL4的表达, 诱导Kras突变的CRC细胞发生铁死亡。并且, 有研究表明, talaroconvolutin A、Albiziabioside A和Tagitinin C均可通过调节铁死亡来抑制CRC细胞增殖和肿瘤形成^[45-47]。这些研究表明, 诱导CRC细胞铁死亡可能是结直肠癌的治疗策略之一。此外, 有研究证明, 部分中药及活性成分能够诱导细胞铁死亡, 并且与化疗药物联合可以部分解决CRC对化疗的耐药性问题。例如, 穿心莲通过诱导铁死亡可以增强CRC细胞对化疗药物5-氟尿嘧啶的敏感性^[48];

使用 β -榄香烯和西妥昔单抗联合治疗可以诱导铁死亡, 杀死具有突变*KRAS*基因的CRC细胞^[49]; 大剂量维生素C和西妥昔单抗联合使用可以诱导铁死亡, 从而提高CRC患者对药物的敏感性^[50]。由此可见, 中药及活性成分联合化疗药物有望成为未来治疗CRC的重要方向之一, 但需要深入研究中药及活性成分的结构特征及其作用靶点, 从而保证用于治疗CRC的安全性和稳定性。以上研究均提示, 铁死亡可以干预CRC的发展, 但铁死亡是否可用于预测CRC的预后情况尚未明确。Hong等^[51]通过基因表达谱交互分析、生物信息学分析和分子对接法, 进一步发现了包括*GPX4*在内的8个铁死亡相关基因可用于预测CRC的预后情况。这些研究共同强调了铁死亡在CRC中的重要作用, 证明诱导CRC细胞铁死亡可能在CRC治疗中具有巨大潜力。

3 总结

作为一种新型调节性细胞死亡模式, 铁死亡已被证明在多种疾病中发挥着重要作用。近年来, 学者们在对IIRI、IBD和CRC等肠道疾病的研究中, 证明铁死亡在肠道疾病的发生和发展中发挥了不可或缺的作用。多项关于CRC的研究指出, 诱导CRC细胞发生铁死亡可成为CRC的治疗策略之一, 且中药及活性成分联合化疗药物有望成为未来治疗CRC的重要方向。然而, 关于非肿瘤性的肠道疾病, 仅发现抑制铁死亡从而减少肠上皮细胞死亡可能是治疗IIRI和IBD的有效策略, 其他非肿瘤性的肠道疾病与铁死亡的关系还有待研究。

尽管肠道疾病与铁死亡的研究已取得很大进展, 但大量研究主要通过靶向*GPX4*或System Xc⁻调节细胞铁死亡来达到干预肠道疾病的目的, 更多铁死亡相关蛋白与肠道疾病的关系仍需进一步探索。综上所述, 依托最新医学技术, 开展关于铁死亡与肠道疾病更深入的研究, 有望进一步了解各类肠道疾病的发生发展, 为防治肠道疾病提供更多有效的方法。

参考文献

[1] Li G, Zhang Y, Fan Z. Cellular signal transduction pathways involved in acute lung injury induced by

- intestinal ischemia-reperfusion. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 9985701
- [2] Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, et al. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 22
- [3] Feuerstein JD, Moss AC, Farraye FA. Ulcerative colitis. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(7): 1357-1373
- [4] Katona BW, Weiss JM. Chemoprevention of colorectal cancer. *Gastroenterology*, 2020, 158(2): 368-388
- [5] Woodle ES, Kulkarni S. Programmed cell death. *Transplantation*, 1998, 66(6): 681-691
- [6] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072
- [7] Dixon SJ, Stockwell BR. The role of iron and reactive oxygen species in cell death. *Nat Chem Biol*, 2014, 10(1): 9-17
- [8] Reichert CO, de Freitas FA, Sampaio-Silva J, et al. Ferroptosis mechanisms involved in neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22): 8765
- [9] Wu J, Wang Y, Jiang R, et al. Ferroptosis in liver disease: new insights into disease mechanisms. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 276
- [10] Wu X, Li Y, Zhang S, et al. Ferroptosis as a novel therapeutic target for cardiovascular disease. *Theranostics*, 2021, 11(7): 3052-3059
- [11] Zheng J, Conrad M. The metabolic underpinnings of ferroptosis. *Cell Metab*, 2020, 32(6): 920-937
- [12] Muhoberac BB, Vidal R. Iron, Ferritin, hereditary ferritinopathy, and neurodegeneration. *Front Neurosci*, 2019, 13: 1195
- [13] Chen Y, Zhang P, Chen W, et al. Ferroptosis mediated DSS-induced ulcerative colitis associated with Nrf2/HO-1 signaling pathway. *Immunol Lett*, 2020, 225: 9-15
- [14] Torti SV, Torti FM. Iron and cancer: more ore to be mined. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(5): 342-355
- [15] Yu H, Yang C, Jian L, et al. Sulfasalazine-induced ferroptosis in breast cancer cells is reduced by the inhibitory effect of estrogen receptor on the transferrin receptor. *Oncol Rep*, 2019, 42(2): 826-838
- [16] Kagan VE, Mao G, Qu F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 81-90
- [17] Dixon SJ, Winter GE, Musavi LS, et al. Human haploid cell genetics reveals roles for lipid metabolism genes in nonapoptotic cell death. *ACS Chem Biol*, 2015, 10(7): 1604-1609
- [18] Doll S, Proneth B, Tyurina YY, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 91-98
- [19] Dixon SJ, Patel DN, Welsch M, et al. Pharmacological

- inhibition of cystine–glutamate exchange induces endoplasmic reticulum stress and ferroptosis. *ELife*, 2014, 3: e02523
- [20] Imai H, Matsuoka M, Kumagai T, et al. Lipid peroxidation-dependent cell death regulated by GPx4 and ferroptosis. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2017, 403: 143-170
- [21] Qiang Z, Dong H, Xia Y, et al. Nrf2 and STAT3 alleviates ferroptosis-mediated IIR-ALI by regulating SLC7A11. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 1-16
- [22] Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell*, 2014, 156(1-2): 317-331
- [23] Bersuker K, Hendricks JM, Li Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis. *Nature*, 2019, 575(7784): 688-692
- [24] Doll S, Freitas FP, Shah R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor. *Nature*, 2019, 575(7784): 693-698
- [25] Kraft VAN, Bezjian CT, Pfeiffer S, et al. GTP cyclohydrolase 1/tetrahydrobiopterin counteract ferroptosis through lipid remodeling. *ACS Cent Sci*, 2020, 6(1): 41-53
- [26] Soula M, Weber RA, Zilka O, et al. Metabolic determinants of cancer cell sensitivity to canonical ferroptosis inducers. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(12): 1351-1360
- [27] Li L, Ng SR, Colón CI, et al. Identification of DHODH as a therapeutic target in small cell lung cancer. *Sci Transl Med*, 2019, 11(517): eaaw7852
- [28] Mao C, Liu X, Zhang Y, et al. DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer. *Nature*, 2021, 593(7860): 586-590
- [29] Vollmar B, Menger MD. Intestinal ischemia/reperfusion: microcirculatory pathology and functional consequences. *Langenbecks Arch Surg*, 2011, 396(1): 13-29
- [30] Deng F, Zhao BC, Yang X, et al. The gut microbiota metabolite capsate promotes Gpx4 expression by activating TRPV1 to inhibit intestinal ischemia reperfusion-induced ferroptosis. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1-21
- [31] Li Y, Feng D, Wang Z, et al. Ischemia-induced ACSL4 activation contributes to ferroptosis-mediated tissue injury in intestinal ischemia/reperfusion. *Cell Death Differ*, 2019, 26(11): 2284-2299
- [32] Zhu L, Lian W, Yao Z, et al. Integrated analysis of ferroptosis and immunity-related genes associated with intestinal ischemia/reperfusion injury. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 2397-2411
- [33] Sartor RB, Wu GD. Roles for intestinal bacteria, viruses, and fungi in pathogenesis of inflammatory bowel diseases and therapeutic approaches. *Gastroenterology*, 2017, 152(2): 327-339.e4
- [34] Doherty G, Katsanos KH, Burisch J, et al. European Crohn's and Colitis Organisation topical review on treatment withdrawal ['exit strategies'] in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*, 2018, 12(1): 17-31
- [35] Sivaprakasam S, Ristic B, Mudaliar N, et al. Hereditary hemochromatosis promotes colitis and colon cancer and causes bacterial dysbiosis in mice. *Biochem J*, 2020, 477(19): 3867-3883
- [36] Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*, 2012, 491(7422): 119-124
- [37] Buffinton GD, Doe WF. Depleted mucosal antioxidant defences in inflammatory bowel disease. *Free Radic Biol Med*, 1995, 19(6): 911-918
- [38] Liu TC, Stappenbeck TS. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Annu Rev Pathol*, 2016, 11(1): 127-148
- [39] Xu M, Tao J, Yang Y, et al. Ferroptosis involves in intestinal epithelial cell death in ulcerative colitis. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 86
- [40] Cui D, Chen C, Yuan W, et al. Integrative analysis of ferroptosis-related genes in ulcerative colitis. *J Int Med Res*, 2021, 49(9): 030006052110429
- [41] Xu J, Liu S, Cui Z, et al. Ferrostatin-1 alleviated TNBS induced colitis via the inhibition of ferroptosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 573: 48-54
- [42] Xi Y, Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Transl Oncol*, 2021, 14(10): 101174
- [43] Sui X, Zhang R, Liu S, et al. RSL3 drives ferroptosis through GPX4 inactivation and ROS production in colorectal cancer. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1371
- [44] Park S, Oh J, Kim M, et al. Bromelain effectively suppresses Kras-mutant colorectal cancer by stimulating ferroptosis. *Anim Cells Syst (Seoul)*, 2018, 22(5): 334-340
- [45] Xia Y, Liu S, Li C, et al. Discovery of a novel ferroptosis inducer-talaroconvolutin A—killing colorectal cancer cells *in vitro* and *in vivo*. *Cell Death Dis*, 2020, 11(11): 988
- [46] Wei G, Sun J, Hou Z, et al. Novel antitumor compound optimized from natural saponin Albiziabioside A induced caspase-dependent apoptosis and ferroptosis as a p53 activator through the mitochondrial pathway. *Eur J Med Chem*, 2018, 157: 759-772
- [47] Wei R, Zhao Y, Wang J, et al. Tagitinin C induces ferroptosis through PERK-Nrf2-HO-1 signaling pathway in colorectal cancer cells. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(11): 2703-2717

- [48] Sharma P, Shimura T, Banwait JK, et al. Andrographis-mediated chemosensitization through activation of ferroptosis and suppression of β -catenin/Wnt-signaling pathways in colorectal cancer. *Carcinogenesis*, 2020, 41(10): 1385-1394
- [49] Chen P, Li X, Zhang R, et al. Combinative treatment of β -elemene and cetuximab is sensitive to KRAS mutant colorectal cancer cells by inducing ferroptosis and inhibiting epithelial-mesenchymal transformation. *Theranostics*, 2020, 10(11): 5107-5119
- [50] Lorenzato A, Magri A, Matafora V, et al. Vitamin C restricts the emergence of acquired resistance to EGFR-targeted therapies in colorectal cancer. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(3): 685
- [51] Hong Z, Tang P, Liu B, et al. Ferroptosis-related genes for overall survival prediction in patients with colorectal cancer can be inhibited by gallic acid. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(4): 942-956